



TITLE:

Mesenchymal stromal cells in bone marrow express adiponectin and are efficiently targeted by an adiponectin promoter-driven Cre transgene(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Mukohira, Hisa

CITATION:

Mukohira, Hisa. Mesenchymal stromal cells in bone marrow express adiponectin and are efficiently targeted by an adiponectin promoter-driven Cre transgene. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22319>

RIGHT:

許諾条件により本文は2020-05-15に公開; This is a pre-copyedited, author-produced version of an article accepted for publication in International Immunology following peer review. The version of record [Mesenchymal stromal cells in bone marrow express adiponectin and are efficiently targeted by an adiponectin promoter-driven Cre transgene] is available online at: [doi:10.1093/intimm/dxz042].

京都大学	博士（医学）	氏 名	向 平 妃 沙
論文題目	Mesenchymal stromal cells in bone marrow express adiponectin and are efficiently targeted by an adiponectin promoter-driven Cre transgene (骨髄の間葉系間質細胞におけるアディポネクチンの発現とアディポネクチンプロモーター制御下の Cre 組換え酵素による高効率標的化)		
(論文内容の要旨)			
<p>骨髄における造血は骨髄ストローマ細胞からなる微小環境によって支えられている。脂肪細胞から産生されるサイトカインであるアディポネクチンは抗糖尿病・抗動脈硬化作用を持つとともに、リンパ球の分化や増殖、機能を抑制することで抗炎症作用を及ぼす。アディポネクチンは骨髄のレプチン受容体陽性ストローマ細胞と骨芽細胞で検出された。これはアディポネクチンのプロモーター制御下に Cre 遺伝子を発現するトランスジーン (Adipoq-Cre) が脂肪細胞を特異的に標的にするという従来の報告と矛盾する。したがって、骨髄ストローマ細胞がアディポネクチンを発現しているかどうかは未だ確定していない。</p> <p>そこで、この問題を明らかにするために、8 週齢の野生型マウスの骨髄の各ストローマ細胞集団のアディポネクチン mRNA 量を脂肪組織の脂肪細胞と比較した。その結果、PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞が脂肪細胞と比べて 2 倍の発現量を示したが、骨髄の血管内皮細胞、他のストローマ細胞、造血細胞では発現量が低かった。</p> <p>次に、骨髄における Adipoq-Cre トランスジーンの特異性を調べるため、Adipoq-Cre; R26-tdTomato レポーターマウスを解析した。その結果、8 週齢では PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞の 94%と脂肪細胞が tdTomato 陽性であるのに対し、血管内皮細胞、骨芽細胞を含む他のストローマ細胞では陽性率は 10%に満たなかった。また、Adipoq-Cre で標的にされる PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞と Cre 組換え酵素を発現する PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞が同じ集団であったことから、PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞はアディポネクチン発現に関して均一な集団であることが分かった。さらに、8 週齢の Adipoq-Cre; R26-tdTomato; CXCL12-GFP マウスを解析すると、CXCL12-abundant reticular (CAR) 細胞のほとんどが Adipoq-Cre で標的にされていた。</p> <p>次に、骨髄ストローマ細胞が骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞に分化する能力を有していることから、Adipoq-Cre の標的特異性の週齢による変化を解析した。その結果、4 週齢、24 週齢の Adipoq-Cre; R26-tdTomato マウスでは PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞のそれぞれ 84%、91%、骨芽細胞のそれぞれ 1%、21%が tdTomato 陽性であった。また、生後 0 日の骨髄では陽性細胞はほとんど検出できなかったが、生後 1 日目には陽性細胞の急激な増加が見られた。</p> <p>さらに、IL-7 産生細胞と Adipoq-Cre の標的細胞の関係を調べるために、8 週齢の Adipoq-Cre; R26-tdTomato; IL-7-GFP マウスを解析した。その結果、PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞の 57%、36%がそれぞれ tdTomato+GFP+、tdTomato+GFP-であった。次に、Adipoq-Cre の標的細胞特異的に IL-7 を欠損させた Adipoq-Cre; IL-7-flox/flox マウスを解析すると、骨髄における B 細胞の分化が著しく障害された。</p> <p>以上の結果から、骨髄の PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞がアディポネクチンを発現し、Adipoq-Cre トランスジーンにより効率よく標的にされることが明らかとなった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
本研究は、骨髄の PDGFRβ+VCAM-1+ストローマ細胞がアディポネクチンを発現し、Adipoq-Cre により効率よく標的にされることを明らかにした。まず、野生型マウスにおいて骨髄の PDGFRβ+VCAM-1+細胞は脂肪組織の脂肪細胞と比べて 2 倍のアディポネクチン mRNA 発現量を示したが、骨髄の他のストローマ細胞と血球では発現量が低かった。8 週齢の Adipoq-Cre; R26-tdTomato マウスの骨髄では PDGFRβ+VCAM-1+細胞の多くと脂肪細胞が tdTomato 陽性であるのに対し、血管内皮細胞、骨芽細胞を含む他のストローマ細胞では陽性率は 10%に満たなかった。また、Adipoq-Cre による骨芽細胞の標的割合は週齢依存的に増加していた。さらに、8 週齢の Adipoq-Cre; R26-tdTomato; CXCL12-GFP マウスの骨髄では CXCL12-abundant reticular (CAR) 細胞のほとんどが Adipoq-Cre の標的であった。また、Adipoq-Cre の標的ストローマ細胞の 6 割が IL-7-GFP+であり、Adipoq-Cre の標的細胞特異的に IL-7 を欠損させた Adipoq-Cre; IL-7-flox/flox マウスでは骨髄における B 細胞の分化が著しく障害されていた。
以上の研究はアディポネクチンを発現する骨髄ストローマ細胞の解明に貢献し、骨髄微小環境におけるアディポネクチンの役割に関する研究に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 1 月 14 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 令和 年 月 日 以降